UNIVERSITE SCIENTIFIQUE
ET MEDICALE DE GRENOBLE

Année 1973

N° d'Ordre : 24

LE SYNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Madame COMET née RACHOU Christine

née à Alger

soutenue publiquement le 6 Avril 1973 devant la Commission d'Examen :

MM. J. ROGET Président

A. BEAUDOING

P. JALBERT

M. BOST

L. HOULLEMARE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534927_0055

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE
ET MEDICALE DE GRENOBLE

Année 1973 N° d'Ordre :

LE SYNDROME DE RUBINSTEIN - TAYBI

THESE

présentée
à la Faculté de Médecine
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE
par

Madame COMET née RACHOU Christine
née à Alger

soutenue publiquement le 6 Avril 1973 devant la Commission d'Examen :

MM. J. ROGET Président
A. BEAUDOING
P. JALBERT
M. BOST
L. HOULLEMARE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON MARI ET A NOTRE FILLE MARIE-LAURE.

Avec tout mon amour.

A MES PARENTS.

Leur courage, leur jeunesse et leur bonté sont pour moi un exemple.

Qu'ils trouvent ici le modeste témoignage de mon immense tendresse.

A MES BEAUX PARENTS.

A MON FRERE.

A MA FAMILLE.

A MES AMIS.

A Monsieur le Professeur J. ROGET

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury.

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour les stages passionnants que nous avons fait dans son service, nous le prions de trouver ici l'expression de notre respect et de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur A. BEAUDOING

Nous le remercions ici pour l'enseignement qu'il nous a prodigué lors de nos études médicales et pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de faire partie de notre jury.
En témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur P. JALBERT
Maître de Conférences agrégé.

Il nous a toujours accueilli avec une extrême cordialité et nous a aidé de ses précieux conseils dans la réalisation de ce travail.
Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

Au Docteur M. BOST

Il a bien voulu nous guider dans l'élaboration de cette thèse sans être économe de son temps.

Nous le remercions pour son accueil, ses conseils et l'assurons de notre profonde reconnaissance.

Au Docteur L. HOULLEMARE
Chef du service de Pédiatrie au Centre Hospitalier d'ANNECY.

Nous avons apprécié l'agréable ambiance de travail qui règne dans son service.
Ses connaissances et sa disponibilité nous ont vivement impressionné.
En témoignage de notre gratitude et de notre respect.

Au Docteur COULOMB

Maître de Conférences Agrégé.

Nous lui sommes très reconnaissants de l'aide qu'il nous a apporté dans l'interprétation de nos dossiers radiologiques.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A GRENOBLE

Docteur GAUTHIER

Docteur PARAMELLE Maître de Conférences Agrégé

Docteur DOUILLET

Professeur HUGONOT

Professeur BONNET-EYMARD

Professeur ROGET

A ANNECY

Docteur HERLEMONT

Docteur HOULLEMARE

H I S T O R I Q U E

C'est en 1963 que J.H. RUBINSTEIN et H. TAYBI ont isolé le syndrome qui porte actuellement leur nom.

Chez deux enfants débiles mentaux les auteurs avaient noté des anomalies morphologiques très particulières :

- aspect du visage anormal,
- élargissement en spatules des pouces et gros orteils.

Ils adressèrent une photographie de ces deux malades à des médecins s'occupant d'enfant retardés, ce qui permettait la découverte de cinq nouveaux cas.

Ils publièrent alors ces sept cas sous le nom de :

"pouces et gros orteils larges, avec anomalies faciales"
"Broad thumbs and toes and facial abnormalities. A possible mental retardation syndrome".

En 1964, au congrès de COPENHAGUE sur le retard mental, J.H. RUBINSTEI rapporte 31 cas d'enfants présentant ces différentes anomalies : un nouveau syndrome est donc individualisé, qui prend le nom de :

SYNDROME DE RUBINSTEIN TAYBI.

Depuis , de nombreuses autres observations ont été rapportées :

La première publication française a été faite en 1964 par J.C. JOB, A. ROSSIER et J. de GRANPREY. Un nombre important de cas a pû être découvert par un dépistage systématique dans les collectivités de retardés mentaux.

L'étude de la bibliographie nous a permis de retrouver 88 observations publiées à ce jour auxquelles nous pouvons rattacher nos 3 cas.

C A S N° I

Joelle R..., est née le 5.6.61. Il s'agit de la première enfant d'une fratrie de deux. Son frère ne présente pas d'anomalies.

La grossesse a été normale sans notion de maladies infectieuses. Une albuminurie à 3 g est notée en fin de grossesse.

L'accouchement s'est déroulé sans incident, et est survenu 18 jours avant terme.

L'enfant pesait 2,600 kg. Dans les suites néo-natales on note un ictère prolongé sans incompatibilité.

Joelle est hsopitalisée à la Clinique Médicale Infantile (Pr.A.ROGET) en Mars 70 en vue d'un bilan préopératoire pour diplopie.

Dans ses antécédents on retrouve une première hospitalisation en Janvier 63 au pavillon E (Pr. A. BEAUDOING) pour retard psychomoteur, et une deuxième en Février 64 à la Clinique Médicale Infantile pour convulsions au cours d'une hyperthermie lors d'une affection respiratoire.

Les parents signalent deux crises convulsives en Novembre 63 et une grande sensibilité aux infections de la sphère O.R.L.

A/- LE TABLEAU CLINIQUE.

A 1'entrée en Mars 70 révèle :

1°/- Une dysmorphie crânio-faciale avec :

- microcéphalie : périmètre crânien de 49 cm, P.C. d'une enfant de 3 ans.

A 20 mois on retrouvait un PC de 43 cm donc à moins 3 déviations standard.

- Des anomalies oculaires.

. Une obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales.

. Strabisme divergent alternant.

. Pas d'hypertélorisme ni d'épicanthus.

- Le nez est busqué, en bec.

- La bouche entrouverte laisse apparaître 2 très grosses incisives supérieures.

- Le menton est en retrait.

2°/- Des anomalies des extrêmités :

Les phalanges distales de tous les doigts des pieds et des mains sont élargis en spatule, surtout au niveau des pouces et des gros orteils.

3°/- Sur le plan staturo-pondéral :

Taille : 1 m 21 à 9 ans
80 cm à 20 mois.

Poids : 23,550 kg. à 9 ans
11,950 kg. à 3 ans
10,100 kg. à 20 mois.

Donc pas de retard staturo-pondéral.

4°/- Un retard psycho-moteur :

L'enfant ne marche qu'à deux ans, dit ses premiers mots à 2 ans 1/2.

L'examen psychologique montre chez cette enfant de 8 ans 10 mois, un niveau de développement intellectuel et psychomoteur ne dépassant pas celui d'un enfant de 4 ans 6 mois.

5°/- Le reste de l'examen :

Il révèle l'existence de brûlures à la miction et d'inflammations fréquentes de la vulve.

On porte donc le diagnostic de syndrome de RUBINSTEIN TAYBI et l'on complète nos investigations dans ce sens.

B/- BILAN RADIOLOGIQUE.

1°/- Age osseux : 5 ans à 9 ans d'âge réel selon la méthode de l'atlas de maturation du poignet, de la main.

2°/- Radiographies des mains et des pieds :

. Il existe un élargissement en bulbe des phalanges distales de tous les doigts. Déjà sur les radiographies de Janvier 63 on pouvait remarquer cette anomalie.

. Très grosse phalange distale des gros orteils.

3°/- Radiographies de colonne :

. Spina-Bifida de L4 (absence de soudure de l'arc postérieur avec épineuse bifide), et sacralisation de L5.

4°/- Radiographies du gril costal :

. Agénésie costale bilatérale de D 12.

. Sternum bombé, en carène.

5°/- Radiographies du crêne :

On note une exagération des dimensions de la paroi postérieure de la selle turcique (lame quadrilatère).

6°/- L'urographie intraveineuse pratiquée devant la fréquence des brûlures à la miction montre une bifidité urétérale basse sans retentissement.

7°/- Une pneumoencéphalographie gazeuse faite à l'hôpital ST-GENIS LAVAL en 68 révèla l'existence d'une néo-formation calleuse ou péri-calleuse.

C/- LES AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

1°/- Les données des examens biologiques sont les suivantes :

- Hémogramme : G.R. : 4 850 000
  G.B. : 9.200 (P.N. : 72 - 1 - 0)
  lymphocytes (15 - 2)
  monocytes 12
  Hb : 12,8 g/l
  V.G. : 1,07
- Glycémie : 0,92 g/l
- Urée : 0,23 g/l
- Recherche d'acide phénylpyruvique : négative
- Chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires: normale
- Compte d'Addis : G.R. : 720/mn
  G.B. : 2300/mn
- Cytobactério urinaire : cultures stériles
- Une sérologie toxoplasmique faite le 25.1.63 était négative.

2°/- A l'examen ophtalmologique :

- Pas d'hypertélorisme
- Strabisme divergent alternant
- Au fond d'oeil : micropiqueté au niveau de la région centrale de la rétine, mais sans signe de dégénérescence pigmentaire.

3°/- L'électrocardiogramme est normal.

4°/- L'électroencéphalogramme en 1963 ne montrait qu'un retard global dans l'organisation du tracé.

En 1970 : l'enfant étant sous traitement en raison des convulsions (3 cgr. d'ALEPSAL, 80 gouttes de DEPAKINE) il est un peu irrégulier, dans les limites de la normale.

D/- LA GENETIQUE.

1°/- Le caryotype est normal, c'est-à-dire 46 XX.

2°/- Les dermatoglyphes :

Main droite :
- triradius axial en position t.
- Indice de transversalité : 38
- Equivalent d'un pli palmaire transverse/
- Figures digitales :
  - . un tourbillon sur le I
  - . boucle cubitale en II et IV
  - . arche en III et V.

Main gauche :
- triradius axial en t.
- Indice de transversalité : 30
- Figures digitales :
  - . tourbillon en I
  - . boucle radiale en II
  - . arche en III, IV et V.

C A S N° II

L'enfant A... Nadia est hospitalisée le 21.7.1969 au Pavillon E (Prof. A. BEAUDOING) pour :

- Bilan d'anomalies morphologiques congénitales constatées par le Dr. BEAUDOING à la pouponnière de MEYLAN où l'enfant avait été placée à la suite d'une coqueluche.

Il s'agit de la 4ème enfant d'une fratrie de quatre. Ses frères et soeurs sont tous normaux, en bonne santé.

Nadia est née le 2.9.1968 de parents bien portants (père 40 ans, mère 22 ans), au terme d'une grossesse normale.

Aucun incident n'est noté à l'accouchement. Le terme n'est pas connu. L'enfant pesait 2,600 kg. L'Apgar était à 10.

Dans ses antécédents personnels on retrouve :

- une coqueluche en Janvier 69
- des infections rhino-pharyngées et otites suppurées à répétition, qui ont conduit à une adénoïdectomie le 18.1.65.

L'enfant fait trois séjours au pavillon E :

- du 21.7.69 au 9.8.69
- du 9.7.70 au 5.8.70
- du 12.11.71 au 1.12.71,

au terme desquels elle sera placée à VEUREY (pouponnière).

A/- LE TABLEAU CLINIQUE.

Dès son entrée, on est frappé par des anomalies de la face et des extrémités.

1°/- La dysmorphie crânio-faciale est évidente :

- La microcéphalie est importante :
  - . à 4 mois 1/2 P.C = 36 cm soit - 4 D.S
  - . à 10 mois 1/2 P.C = 42 cm soit - 2 D.S

. à 21 mois P.C = 43 cm soit - 3 D.S

. à 10 mois 1/2 la fontanelle antérieure est encore béante.

- Le visage est triangulaire, le nez aquilin.

- La bouche est petite; à l'examen de la cavité buccale on note une voûte palatine ogivale et une luette bifide.

- Les oreilles sont mal ourlées et implantées bas.

- Les anomalies oculaires sont les suivantes :

. fente palpébrale à obliquité antimongoloïde,

. hypertélorisme.

- Le menton est un peu en retrait.

- Il existe un angiome médio-frontal.

2°/- Les anomalies des extrêmités :

- Au niveau des mains :

. Les dernières phalanges des doigts sont élargies, donnant un aspect en spatule.

. Les pouces sont implantés bas et leur phalange distale est subluxée en dehors.

- Au niveau des pieds :

. Sur la face plantaire une profonde incisure sépare les premiers et deuxièmes doigts.

. Les gros orteils sont spatulés.

3°/- Le retard staturo-pondéral est important :

- à 10 mois 1/2	: P = 7,040 kg	(-2 D.S)
	T = 65 cm	(-2 D.S)
- à 21 mois	: P = 8,500 kg	(-2 D.S)
	T = 73 cm	(-2 D.S)
à 39 mois	: P = 9,780 kg	(-3 D.S)
	T = 80 cm	(-4 D.S)

4°/- Sur le plan psycho-moteur :

- Q D à 60 à 10 mois
  à 36 à 22 mois
  à 32 à 32 mois.

Elle ne tient assise qu'à 12 mois, commence à marcher avec appui à 26 mois, mais ne dit aucun mot, ni syllabe.

- A 32 mois elle a un niveau de développement d'un enfant de 12 mois.

5°/- L'examen clinique par ailleurs révèle :

- Une hypotonie généralisée

- Les réflexes ostéo-tendineux sont présents.

Sur ce tableau clinique le diagnostic de syndrome de RUBINSTEIN TAYBI est porté, et l'on pratique un certain nombre d'examens complémentaires.

B/- LE BILAN RADIOLOGIQUE.

1°/- L'âge osseux est de 26 mois environ (âge réel 26 mois).

2°/- Sur les radiographies du crâne : présence de trous pariétaux congénitaux de petite taille.

3°/- Les radiographies des mains montrent :

. un élargissement de la phalange distale des pouces qui apparaît subluxée,

. un élargissement de la phalange distale des autres doigts en bulbe.

4°/- Les radiographies des pieds révèlent elles aussi un élargissement des phalanges distales des orteils avec présence d'un ossicule accessoire situé au niveau de l'angle interne de P 1.

5°/- Une urographie intraveineuse est pratiquée devant l'existence d'une infection urilaire :

- Le 23.7.69

. à droite : voie urinaire normale

. à gauche : pyélectasie importante et constante vraisemblablement par anomalie légère de la jonction urétéro-pyélique.

- Le 27.7.70

Bonne valeur fonctionnelle des deux reins.

- A gauche les images de stase semblent s'aggraver sensiblement sans qu'il n'y ait d'indication à intervenir.

- Le 16.11.71

Bon synchronisme des sécrétions rénales.

Aspect normal des voies urinaires droites.

- A gauche on retrouve les modifications précédentes.

6°/- La cystographie en novembre 71 montre une grande vessie ; pas de reflux.

- La pneumoencéphalographie gazeuse est normale.

C/- LES AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

1°/- Le bilan biologique apporte des chiffres normaux ou para-normaux:

- Hémogramme : G.R. : 5 020 000
  G.B. : 13 600 (P.N. : 63,5 - 0 - 0)
  lymphocytes (16,5 - 18)
  monocytes (2)
  Hb : 13,40 g/l
  V.G. : 0,91
- Calcémie : 92 mgr/1
- Urée : 0,30 g/1
- Uricémie : 36 mg/1
- Créatininémie : 4 mgr/1

Par contre, à la cytobactério urinaire présence d'une infection à colibacilles.

2°/- A l'examen ophtalmologique :

- Il existe un strabisme divergent alternant.
- Pas d'hypertonie oculaire.
- Pas de cataracte, ni colobome.
- Le fond d'oeil est normal.

3°/- A l'électrocardiogramme :

- Rythme sinusal à 100.
- Pas d'anomalies électriques.

4°/- A l'électroencéphalogramme le 15.11.71 présence d'un tracé cor-

rectement organisé, mais présentant des bouffées paroxystiques bisynchrones dans la somnolence.

D/- LA GENETIQUE.

1°/- Le caryotype est normal, 46 XX.

2°/- L'étude des dermatoglyphes n'a pu être faite car ils sont ininterprétables.

C A S N° III

Laurent M.G.., né le 22.6.71 est hospitalisé à la Clinique Médicale Infantile, service des Prématurés (Prof A.ROGET) du 23.6.71 au 24.9.71.

C'est le deuxième enfant d'une fratrie de 2. Son frère aîné ne présente pas d'anomalies.

La grossesse a été normale, sans notion de maladies infectieuses.

A partir du 7ème mois, fut prescrit TANDERIL suppositoires, CALCIUM Forte et BETRIMAX en raison de sciatalgies.

L'accouchement eut lieu 3 semaines avant la date prévue après rupture prématurée des membranes. L'expulsion fut rapide, sans signe de souffrance foetale. L'Apgar était à 10.

Dès la naissance le médecin fut frappé par une malformation bilatérale des pouces avec valgus de la 2ème phalange. L'enfant pesait 2 000 g.

A/- LE TABLEAU CLINIQUE associe :

1°/- Une dysmorphie crânio-faciale.

- La microcéphalie est évidente :
  . P.C. à la naissance 30 cm
  à 3 mois, 34,5 cm soit -5 D.S
- Le visage est triangulaire avec menton en retrait.
- Les oreilles sont implantées bas et mal ourlées. La droite est malformée.
- Les anomalies oculaires sont nombreuses :
  . Obliquité en bas et en dehors des fentes palpébrales peu marquée,
  . Hypertélorisme.
  . Epicanthus.
- La racine du nez est élargie.
- Il existe un angiome médio-frontal.

2°/- Des anomalies des pouces et des gros orteils :

- Au niveau des mains :

. La phalange distale des pouces est très élargie et subluxée en dehors.

. Celle des autres doigts est spatulée.

- Il existe un pli palmaire unique bilatéral.

- Les pieds : sont larges et aplatis

. Les phalanges distales de tous les orteils sont élargis.

. On note une syndactylie des 1er et 2ème doigts du pied droit.

3°/- Un retard staturo-pondéral :

- Taille 42 cm à la naissance (- 4 D.S)
  53,5 cm à 3 mois (- 3 D.S)

- Poids 2 kg. à la naissance pour un terme de 37 semaines,
  3 kg. à 3 mois (- 3 D.S)

4°/- Le développement psycho-moteur :

n'a pas été étudié étant donné l'âge de l'enfant.

Sur cet ensemble de signes, nous évoquons le diagnostic de syndrome de RUBINSTEIN TAYBI.

5°/- Le reste de l'examen clinique nous apporte d'autres éléments :

- Il existe une hypotonie musculaire.

- Au niveau des organes génitaux externes on note :
  . un phimosis
  . une ectopie testiculaire.

- Le dos et la face postérieure des membres supérieurs présentent une hyper-pilosité.

B/- LE BILAN RADIOLOGIQUE.

1°/- Age osseux : ininterprétable en raison de la pré-maturité.

2°/- Sur les radiographies des mains :

- La 2ème phalange des pouces est très élargie et subluxée en dehors (luxation interne de P 1).

- Il existe un élargissement moins important de la 2ème phalange des autres doigts.

3°/- Les radiographies des pieds révèlent un élargissement très important des phalanges distales et proximales des gros orteils ainsi que des premiers métatarsiens.

- Les premières phalanges des 2ème et 3ème doigts du pied droit sont soudées à leur base.

4°/- Sur les radiographies du crâne : seul l'arc frontal et occipital de la voûte crânienne sont calcifiés sur l'incidence de profil.

5°/- La radiographie de la colonne de face révèle des modifications apparentes des ébauches dorsales.

- Les unes présentent une forme homogène et l'ébauche est unique (D 1 - 2 - 3 - 5 - 9 - 10 - 12).

- Les autres sont doubles, séparées par une fente claire médiane

6°/- Le transit oesophagien demandé devant l'existence d'une dysphagie et d'une difficulté à placer une sonde gastrique objective une encoche postérieure unique et une écharpe permettant d'affirmer le diagnostic d'artère sous-clavière droite rétro-oesophagienne.

7°/- A la ventriculographie, la taille et la morphologie des ventricules sont sensiblement normales.

C/- LES AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

1°/- Les résultats des examens biologiques sont les suivants :

- Hémogramme : G.R. : 5 310 000
  naissance G.B. : 16 000
  Hb : 21 g/l
  V.G. : 1,35
- Glycémie : 0,70 g/l
- Calcémie : 98 mgr/l

- Recherche d'acide phénylpyruvique : négative
- Cytobactério-urinaire : cultures stériles
- Sérologie de la syphilis : négative
- Sérologie de la toxoplasmose : négative.

2°/- Electrocardiograme : pas d'anomalies électriques.

3°/- L'électroencéphalogramme révèle un tracé de sommeil normal.

D/- LA GENETIQUE.

- Le caryotype est normal : 46 XY.
- L'étude des dermatoglyphes montre les anomalies suivantes :
  - Main droite : Pli palmaire transverse.
    Triradius axial en position t".
    Indice de transversalité = 32.
    Pelote en 9.
  - Main gauche : Pli palmaire transverse.
    Triradius axial en position t'.
    Pelote en 7.
    Indice de transversalité : 30.

Cet enfant est décédé au mois de Décembre 1971 à la pouponnière de VEUREY.

L E D I A G N O S T I C P O S I T I F

Il sera étudié en fonction des 88 cas retrouvés dans la littérature.

I. - LE TABLEAU CLINIQUE.

A. - Les signes majeurs :

- La dysmorphie crânio-faciale.
- Les anomalies des extrêmités.
- Le retard staturo-pondéral.
- Le retard psycho-moteur.

B. - Les signes secondaires :

- L'ectopie testiculaire.
- Les atteintes viscérales diverses :
  - pulmonaires,
  - cardio-vasculaires,
  - urinaires,
  - digestives,
  - génitales.
- Les signes neurologiques.
- D'autres anomalies.

II. - LE BILAN RADIOLOGIQUE.

1° - Les radiographies des mains et des pieds.
2° - Les radiographies du crâne.
3° - Les radiographies du bassin et des membres.
4° - Les anomalies vertébrales.
5° - Les anomalies costales ou sternales.
6° - La pneumoencéphalographie gazeuse.
7° - L'urographie intra-veineuse (Cf. I B_2 C)
8° - L'âge osseux.

III. - LES AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

1° - La biologie.
2° - L'électrocardiogramme.
3° - L'électroencéphalogramme.
4° - L'étude musculaire.

IV. - LA GENETIQUE.

1° - Le caryotype.
2° - Les dermatoglyphes.

I. - LE TABLEAU CLINIQUE

A. - LES SIGNES MAJEURS :

Selon RUBINSTEIN et TAYBI leur existence est nécessaire et suffisante pour porter le diagnostic.

1° - La dysmorphie crânio-faciale, est caractérisée par :

a) Une microcéphalie :

Elle est présente dans 74 cas soit 84,08 %.

- Chez 58 malades, la diminution du périmètre crânien est supérieure ou égale à 2 écarts types.
- Dans 5 cas, il est normal : (8 - 20 - 27 - 29 ^{II} - 34 ^{I}).

b) Des anomalies de forme du nez :

- Le plus souvent, il est long, recourbé en bec, donnant un profil d'oiseau (65 cas) avec un septum narinaire descendant plus bas que les ailes (2I cas).
- La cloison nasale peut être déviée (I6 cas).
- Ailleurs, il est simplement droit (24 - 33 ^{V}), retroussé (I4) ou élargi à sa base (I9 cas).

c) Des anomalies oculaires :

- La plus fréquente est l'obliquité en bas et en dehors des fentes palpébrales dite "obliquité antimongoloïde (74 cas).
- Un strabisme convergent ou divergent est signalé dans 5I cas.
- Un épicanthus dans 35 cas.
- 20 malades présentent une erreur de réfraction : myopie, hypermétropie ou astigmatisme.

Parmi les autres anomalies oculaires, on retrouve :

- Un hypertélorisme : I3 cas (7 - 8 - I2 - I5 - I6IV - I9 - 22I - 23 - 26 - 28 - 33V - 34.I.II).

- Un ptosis de la paupière : I3 cas (2.IV.VI - 6 - I8 - 27 6 cas - 33.I.II - 38 XII).

- Une cataracte : 7 cas (3 - I6 - 27 - 3I - 33 IV - 4I.I.II).

- Une enophtalmie : 5 cas (2 V - I9 - 23 - 33.II.III).

- Un nystagmus : 3 cas (I4 - 33.IV.V).

- Une atrophie optique (9 - 33.III.IV).

- Un glaucome congénital (7 - 22.II.III).

- Une microphtalmie (27 - 4I.I.II).

- Un colobome (I6 I - 33 V - 38 XII).

- Obstruction congénitale d'un canal lacrymal (38 IX).

- Les paupières sont parfois bordées de cils très longs : I5 cas (I6 I - II - III - IV - V - VI - 24 I - 27 4 cas - 30 - 3I I.II - 4I II).

- Les sourcils sont arqués : 2I cas (2^{IV} - 5 - I6 $^{5\ Cas}$ - 24 $^{3\ Cas}$ - 25 - $27^{8\ Cas}$ - 33 $^{I-II}$).

ou touffus : 7 cas (I3 - I8 - 22 I - 25 - 29^{II} - 30 - 37) et peuvent se rejoindre sur la ligne médiane (I3 - 22^{III} - ^{IV} - 29^{II}).

d) <u>L'examen de la cavité buccale</u> révèle :

- Un palais ogival dans 77 cas soit 87,5 %.
- Une fente palatine (30 - 34 I).
- Des dents anormales chez I7 malades :
  - cariées ou de mauvaise qualité (I3 - I8 - 20 - 33.V.VII - 38 VIII - IX),
  - mal implantées (22.I - 24 I.II.III - 38 XI).
  - jaunes ou brunâtres (33 III - I6 II).
  - peu nombreuses (I4) ou d'apparition retardée (I6 ^{I}).
  - Dans un cas (30), il existe deux rangées complètes au niveau du maxillaire supérieur.
- Une luette bifide (3^{I} - 29^{II}) ou large (33^{IV}).
- Une langue bifide sur 2 cm (22 IV).

e) <u>Un rétrognatisme</u> :

signalé dans 23 cas.
Ailleurs, le menton est petit 2^{II} - $3I^{II}$ - $4I^{I}$ - ^{II}).

ANOMALIES CRANIO-FACIALES

Tableau récapitulatif sur 88 cas publiés et 3 cas personnels.

	Present	Cas I	Cas II	Cas III
Microcéphalie	74	+	+	+
Nez en bec	65	+	+	-
Anomalies oculaires				
. fente antimongoloïde	74	+	+	+ -
. strabisme	51	+	+	-
. epicanthus	35	-	-	+
. erreur de réfraction	20	-	-	-
. hypertélorisme	13	-	+	+
. ptosis de paupière	13	-	-	-
. cataracte	7	-	-	?
. enophtalmie	5	-	-	-
. nystagmus	3	-	-	-
. atrophie optique	3	-	-	?
. glaucome congénital	3	-	-	?
. microphtalmie	3	-	-	-
. colobome	3	-	-	?
Cils très longs	15	-	-	-
Sourcils arqués, touffus ou se joignant sur l. médiane	29	-	+	-
Palais ogival	77	?	+	?
Fente palatine	2	-	-	-
Luette bifide	2	-	+	-
Dents anormales	17	+	-	-
Rétrognatisme	23	+	+	+
Anomalies des oreilles	45	-	+	+
Angiome médio-frontal	21	-	+	+
Hypoplasie malaire	2	-	-	-

f) Des anomalies des oreilles : 45 cas.

Le plus fréquemment, elles sont implantées bas et/ou mal ourlées (36 cas). Elles peuvent être : petites ($2^{IV-V-VI}$ - 33^{II}),
grandes ($3I^{III}$ - 33^{VI-VII});
décollées (3^{I} - 34 II).

g) Dans deux cas, il existe une hypoplasie du malaire (I3 - 22^{I}).

2° - Les anomalies des extrêmités :

a) Au niveau des mains

- La phalange distale du pouce est raccourcie, aplatie, et élargie en spatule. C'est le signe le plus constant du syndrome. Il est absent dans deux cas (4I I.II).

. La déformation du pouce peut être plus importante, celui-ci apparaissant subluxé en dehors : 11^{I} - 22^{II} - 23 - 24^{I} - 27 $^{2\ cas}$ - $3I^{I}$ - $33^{III.V.VII}$ - 35 - 37), en dedans : 7 - I2 - I9.

. L'opposition aux autres doigts est parfois impossible ($3^{I-III-IV-V-VI}$ - 37).

. enfin, il peut être implanté bas : (I2 - I5 - 22^{III}).

- Parallèlement, il existe un élargissement de la phalange terminale de tous les doigts dans 50 cas.
- D'autres anomalies moins fréquentes peuvent se voir :
  . palmure des doigts : I4 - $I6^{VI}$ - 33 II
  . Clinodactylie : $I6^{V}$ - 20 - 22^{II-III} - 28
  . Syndactylie partielle : 2^{II}.

b) Au niveau des pieds

- La phalange distale du gros orteil est elle-aussi élargie en spatule. Ce signe manque chez 4 malades : (11^{II} - 34^{II} - $4I^{I-II}$).

Dans deux cas, le gros orteil est subluxé en dedans (7 - 22^{II}), et dans 6 cas, il existe un hallux valgus : I8 - $27^{5\ cas}$.

- Un élargissement de la phalange terminale des orteils est signalé dans 9 cas : (7 - I9 - 20 - 22^{I} - 23 - 25 - 33^{III} - 34 - 40).
- Par ailleurs, on retrouve d'autres malformations :

- clinodactylie (16^{IV-V});
- polydactylie (2^{VI} - 16^{I} - 33^{VII}),
- syndactylie partielle (2^{II} - 16^{VI}),
- anomalies diverses :

. Sillon profond au niveau du 1er espace interdigital (12^{I} - I3 - 25 - 30 - 38^{X}),

. pieds plats : 8 - I3 - I4 - 22^{I} - 29^{II} - 33^{II},

. pieds creux : 4 - 34^{II},

. pieds bots : 33^{IV} - 34^{I},

. pieds en pronation : $3^{I-II-III-IV-V-VI}$ - 33^{I}.

3° - Le retard staturo-pondéral :

- Statural : il existe dans 82 cas et dans 65 d'entre eux, il est supérieur à 2 écarts types.

Ce retard aboutit à une taille anormalement basse chez les quelques adultes décrits dans la littérature (27).

La malade de BERG (2^{II}) âgée de 33 ans a pourtant une taille normale.

- Pondéral : est beaucoup moins constant (48 cas), mais il est vrai que l'auteur n'en parle pas dans 24 cas : (7 - I9 - $24^{I-II-III}$ - $27^{17\ cas}$ - 34^{I} - 35).

Le retard est inférieur à 2 écarts types chez 35 malades.

Par ailleurs, une obésité par rapport à la taille est signalée dans 7 cas ($2^{5\ cas}$ - I7 -30).

4° - Le retard psycho-moteur :

est un élément important. En effet, on le retrouve dans tous les cas étudiés.

- Dans 56 cas, le quotient intellectuel est inférieur à 50.
- Dans 21 cas, il est inférieur à 30.
- Il faut insister sur l'importance des troubles du langage : le retard est quasi constant. Ceci est très net chez l'enfant de VERGER (40) âgé de 3 ans, qui présente un quotient à 94, mais qui ne parle pas.

Pour KUSHNICK (I7), le quotient à 24 de sa malade est peut-être dû à son défaut de langage verbal.

LES AUTRES SIGNES MAJEURS DU SYNDROME

(étudiés à partir des 88 cas)

	Présent	Cas I	Cas II	Cas III
Anomalies des extrémités				
Phalange distale du pouce élargie	86	+	+	+
Pouce subluxé	I5	-	+	+
Pouce implanté bas	3	-	+	-
Opposition impossible	6	?	?	?
Elargissement P3 des autres doigts	50	+	+	+
Palmure	3	-	-	-
Clinodactylie	5	-	-	-
Syndactylie	I	-	-	-
Gros orteils spatulés	84	+	+	+
Elargissement P3 des orteils	9	+	-	+
Clinodactylie	2	-	-	-
Polydactylie	3	-	-	-
Syndactylie	2	-	-	+
Sillon profond du ler E.I.D.	5	-	+	-
Pieds en pronation	7	-	-	-
Pieds plats	6	-	-	?
Pieds creux	2	-	-	?
Pieds bots	2	-	-	-
Retard statural	82	-	+	+
Pondéral	48*	-	+	+
Retard psychomoteur	88	+	+	?
Q.I. infér. à 50	56	+	+	?

* n'a été étudié que dans 64 cas.

- Parallèlement à l'arriération mentale, les acquisitions motrices sont toujours nettement retardées : la station assise n'est possible que vers 2 ans, et la marche vers 4 - 5 ans. Deux des malades de PADFIELD (27), âgés de 6 et 9 ans, ne peuvent se déplacer sans soutien.

En résumé, nous pouvons dire que le syndrome de RUBINSTEIN TAYBI est principalement caractérisé par :

- des anomalies faciales, notamment, du nez et des yeux contribuant à donner un air de famille aux différents malades atteints de ce syndrome,
- des pouces et gros orteils élargis en spatule,
- un retard staturo-pondéral,
  en fait, le retard statural est plus constant,
- un retard psycho-moteur.

B. - LES SIGNES SECONDAIRES :

1° - L'ectopie testiculaire :

Elle est présente chez 27 garçons sur 36 étudiés.

2° - Les atteintes viscérales diverses :

a) Pulmonaires :

Il faut noter la fréquence des troubles respiratoires dans la période néo-natale, nécessitant souvent une réanimation : 14 cas (16^{III-IV} - 17 - 19 - 23 - $27^{5\ cas}$ - 31^{III} - $33^{I-II-IV}$), ainsi que d'infections O.R.L. et pulmonaires au cours des premières années (36 cas).

b) Cardio-vasculaires :

- Un souffle systolique anorganique est perçu chez 11 malades (16^{II} - 22^{I-IV} - $27^{4\ cas}$ - 28 - $33^{I-II-VI}$).
- Dans un cas, un souffle était associé à une cyanose (3^{IV}), et dans un autre à un bloc de branche droit à l'électrocardiogramme (35).

- Sont aussi signalés :
- un canal artériel : 5 cas (3^{I} - 16^{V-VI} - 9 - 38^{VIII}),

- une communication interauriculaire 2^{I},
- une fibro-élastose de l'endocarde vérifiée anatomiquement (3^{II}).

c) Urinaires :

sont détectées par l'urographie intraveineuse. Elles sont présentent dans I4 cas, mais sont très diverses :

- absence de rein droit : 38^{IX},
- rein non fonctionnel : $3I^{II}$,
- duplication de chaque rein : 3^{IV},
- double pyélon à droite : 8,
- lithiase pyélocalicielle et urétérale : I5 - 40,
- pyélonéphrite : 38^{X},
- dilatation calicielle : 4,
- hydronéphrose bilatérale avec anomalies d'implantation des uretères : 20,
- dilatation pyélo-urétérale : 22^{IV},
- dilatation urétérale unilatérale avec reflux : $I6^{II}$,
- diverticule vésical : 28 - 38^{XII},
- forme anormale de la vessie étirée vers l'ombilic : 3^{I}.

Deux de nos trois malades présentent aussi une malformation urinaire.

d) Digestives :

- Hernie inguinale : 8 - 22^{IV} - 33^{V},
- hernie ombilicale: 22^{IV} - 33^{IV},
- méga-dolicho-côlon : 4.

e) Génitales :

- Bifidité utérine (I8).

3° - Les signes neurologiques :

- Dans les antécédents, on retrouve :
  - une hémorragie méningée à la naissance (I9)

- un spina-bifida + myéloméningocèle : 38^{IX},

- Des crises convulsives au cours d'une hyperthermie : 9 cas, (6 - 8 - I4 - $I6^{II}$ - 22^{I-IV} - 29^{II} - 33^{III-IV}).

- L'examen neurologique révèle l'existence d'une hypotonie musculaire (I7 cas avec hyper-laxité ligamentaire (11 cas) ; contrastant avec l'hypotonie, les réflexes ostéo-tendineux sont souvent vifs (29 cas).

- La démarche est anormale dans 24 cas. Elle est enraidie, les pieds tournés en dehors, le corps fléchi sur les hanches.

4° - <u>D'autres anomalies sont notées</u> :

- Obésité de type gynoïde :(I2 - I5 - I7 - I9 - 23)
- Hirsutisme : I8 cas (3 $^{5\ cas}$ - I3 - I7 - 24 $^{3\ cas}$ - 27 $^{6\ cas}$ - 3I $^{I-II}$)
- Mamelle surnuméraire : 6 cas (2^{IV} - $I6^{II}$ - I7 - 22^{I} - 24^{I} - 29^{II}),
- Lymphoedème congénital : 22^{I}
- Anomalies cutanées :
  - <u>Naevus flammeus du front</u> : 2I cas (2^{IV} - $3^{I-II-III-IV}$ - 8 - $I6^{II-III-IV-V-VI}$ - 27 $^{4\ cas}$ - 30 - $3I^{III}$ - $33^{I-II-IV}$ - 35),
  - <u>Naevus flammeus de la nuque</u> : 4 cas (2^{II} - 33^{I} - I6 VI - 22^{III})
  - " " du sacrum ou de la région lombaire : (33^{I} - 35^{I}).
  - <u>Télangiectasie du front</u> : I5 - 22^{II-IV}
  - <u>Tache mélanique de la région lombaire</u> : I3 - 33^{III}
  - <u>Chéloïde du bras ou du cou</u> : 33^{V} - 30.

MALFORMATIONS ET ANOMALIES ASSOCIEES

(sur 88 cas dont 36 garçons)

	Present	Cas I	Cas II	Cas III
Ectopie testiculaire	27	F	F	+
Tr. respiratoires néo-nataux	I4	-	-	-
Infections ORL ou respiratoire de la première enfance	36	+	+	-
Souffle systolique	I3	-	-	-
Canal artériel	5	-	-	-
C.I.A.	I	-	-	-
Fibroélastose de endocarde	I	-	-	-
Artère sous clavière rétro-oesophagienne	0	-	-	+
Malf. urinaires diverses	I4	+	+	-
Convulsions hyperthermiques	9	+	-	-
R.O.T. vifs	29	-	-	-
Hypotonie musculaire	I7	-	+	+
Hyperlaxité ligamentaire	II	-	-	-
Démarche anormale	24	-	-	?
Hirsutisme	I8	-	-	+
Obésité gynoïde	5	-	-	-
Mamelle surnuméraire	6	-	-	-
Naevus flammeus	27	-	+	+
Télangiectasie	3	-	-	-
Tache mélanique	2	-	-	-
Chéloide	2	-	-	-

II.- LE BILAN RADIOLOGIQUE

I.- LES RADIOGRAPHIES DES MAINS ET DES PIEDS.

montrent :

- l'élargissement en bulbe de la dernière phalange du pouce et du gros orteil.

Cette malformation ne manque que dans 2 cas pour le pouce (14 - 41^{II}) dans un cas pour le gros orteil (41^{II}).

- Cette anomalie peut intéresser le premier métacarpien et la phalange proximale du pouce (18 - 26 - 24^{II-III} - 33^{VII}), de même que le premier métatarsien et la phalange proximale du gros orteil (18 - 24^{II} - 26).

- La subluxation du pouce ou du gros orteil signalée à l'examen clinique est retrouvée radiologiquement. En fait, il s'agit d'une luxation interne de la phalange proximale dont la surface articulaire est oblique par rapport à celle de la phalange distale.

- L'élargissement intéresse toutes les phalanges distales des doigts dans 24 cas, et des orteils dans 10 cas (6 - 23 - 33^{III-V} - $38^{VIII-IX-XI-XII-XII}$ - 37).

- Parmi les autres anomalies on retrouve :

. Phalange distale du pouce ou du gros orteil bisegmentée(3 IV - 8 - 38 IX . XIII - 34 II.)

. Bifidité de la phalange proximale du gros orteil(33 III. V.)

. Un 6ème métatarsien correspondant à un 6ème orteil(33 VII.)

. Os accessoire de la phalange distale du pouce et du gros orteil (24 II.)

. Un calcanéum bisegmenté(34 I.)

. Une brièveté anormale du carpe (I4).

II.- LES RADIOGRAPHIES DU CRANE.

en dehors de la microcéphalie révèlent peu d'anomalies :

- RUBINSTEIN et TAYBI ont insisté sur l'élargissement du trou occipital, le signalant chez 8 de leurs 13 malades (33 - 38). Cette malformation n'est retrouvée par ailleurs que dans 5 cas (II^{I} - 22^{II} - 24^{I} - 30 - 37).

- D'autre part, on note :
  - . Une agénésie du sinus frontal (18).
  - . Une absence de sinus frontal après 10 ans (3^{III} - V - VI).
  - . Une hypoplasie de l'os frontal : 42^{I} - II.
  - . Des foramens pariétaux : 16^{V} - 22^{I} - 24^{III} - 33^{VII}.
  - . Un épaississement du diploé (18).
  - . Des empreintes digitiformes fronto-pariétales (28).

III.- LES RADIOGRAPHIES DU BASSIN ET DES MEMBRES.

a - au niveau du bassin :

- Hypoplasie des ailes iliaques (13 - 23).
- Dysplasie de hanche gauche avec ébauche de coxa plana (4).
- Coxa-valga (15).
- Luxation bilatérale des hanches (34^{I}).

b - au niveau des membres :

- Cubitus-valgus (4).
- Luxation du coude (30 - 34^{I}).
- Aplatissement de la tête fémorale (18).
- Absence bilatérale de rotule (23).
- Luxation de la rotule (30 - 34^{II}).
- Luxation du genou (34^{I}).
- Genu-valgum (4).
- Genu-varum (22^{I} - 33^{I} - 34^{II}).

IV.- LES ANOMALIES VERTEBRALES

Hormis une scoliose ou cyphoscoliose signalée dans 11 cas on retrouve des anomalies vertébrales diverses chez 16 malades :

- Dysplasie de l'atlas (4).

- Anomalie de l'apophyse odontoïde qui s'arrête sous le bord antérieur de la première vertèbre cervicale (22^{I}).

- Au niveau des arcs postérieurs on note :

  . Une fusion des arcs de 2 vertèbres cervicales (22^{I}).

  . Une déhiscence de plusieurs arcs (34^{I}).

  . Une absence de fermeture d'un arc : (16^{V} - $33^{I - II - III}$).

- Un bloc complet de 2 vertèbres cervicales : 34^{I}.

- 6 vertèbres lombaires :(3^{I} - $3I^{II}$).

- Spina-bifida

  . occulta (4).

  . avec myéloméningocèle (38^{IX}).

V.- LES ANOMALIES STERNALES OU COSTALES.

comprennent :

- Des modifications de forme de sternum.

  . bombé (pectus carinatum) : 3^{I} - 22^{II} - II^{I}.

  . déprimé (pectus excavatum): $3^{III - IV}$
  8 cas
  $27 - 33^{VII}$.

  . "sternum simien" où la jonction du manubrium et du sternum se trouve au niveau de l'insertion de la 3ème cote : 33^{IV}.

- Une fusion de deux cotes : $33^{I - IV}$.

- Nous rappelons qu'une de nos malades présente une agénésie costale bilatérale de D 12.

VI.- LA PNEUMOENCEPHALOGRAPHIE GAZEUSE.

a été faite chez 13 malades :

- Dans deux cas elle était normale ($14 - 41^{I}$).

- Ailleurs elle révèle :

  . une atrophie sous-corticale ($4 - 7 - 8 - 22^{II} - 38^{IX}$).

  . une agénésité ou une hypoplasie du corps calleux : 3^{II} - 19 - 23 - 34.

. un kyste du septum lucidum 34 - 41^{II}.

. Une dilatation ventriculaire : 34^{II}.

VII.- L'UROGRAPHIE INTRAVEINEUSE.

dont nous avons rapporté les résultats dans le chapitre I B, 2 C.

VIII.- L'AGE OSSEUX.

a été étudié dans 49 cas :

- Un retard est signalé dans 39 cas.

- Chez deux malades la maturation osseuse est accélérée (25 - 34^{I}) avec une anarchie dans l'ordre d'apparition des points d'ossification (34^{I}).

LES ANOMALIES RADIOLOGIQUES

(étudiées en fonction des 88 cas : excepté (1) 13 cas et (2) 49 cas.

	Présent	Cas I	Cas II	Cas III
Radios des mains et pieds				
Elargissement de P2 du pouce	86	+	+	+
Elargissement P2 du gros orteil	87	+	+	+
Elargissement P3 des doigts	24	+	+	+
Elargissement P3 des orteils	10	-	+	+
Elargissement du 1er métacarpien et de P1 du pouce	5	-	-	-
Elargissement du 1er métatarsien et de P1 du gros orteil	3	-	-	+
P2 du pouce ou du gros orteil bi-segmentée	5	-	-	-
PI du gros orteil bifide	2	-	-	-
Os accéssoire de P2 du pouce ou du GO	I	-	+	-
Radios du crâne				
Grand trou occipital	13	?	?	?
Absence ou agénésie du sinus frontal	4	-	-	-
Trous pariétaux	4	-	+	-
Anomalies du bassin	5	-	-	-
Anomalies des membres	8	-	-	-
Anomalies vertébrales				
Cyphoscoliose	II	-	-	-
Vertèbres anormales	10	+	-	+
Anomalies sternales	15	+	-	-
Anomalies costales	2	+	-	-
Encéphalographie gazeuse anormale (1)	II	+	-	-
Retard de l'âge osseux (2)	29	+	-	?

III.- LES AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

I.- LA BIOLOGIE

- Hémogramme.
- Bilan phosphocalcique.
- Bilans rénaux : urée, chimie urinaire ....
- Electrophorèse des protéines plasmatiques.
- Chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires.
- Recherche de mucopolysaccharides dans les urines.

Tous ces examens sont normaux dans 94,5 % des cas.

Une hyperaminoacidurie et/ou une hyperaminoacidémie est notée chez 4 patients (18 - 30 - 33 III - 37).

Il existe des mucopolysaccharides dans les urines dans deux cas : 18 - 34.

II.- L'ELECTROCARDIOGRAMME

Dans 4 cas il montre un bloc de branche droit sans manifestation clinique : 7 - 18 - 22 II - 33 IV -

Dans 1 cas un BBD est associé à un souffle systolique (35).

Un syndrome intermittent de WOLF-PARKINSON WHITE est signalé chez un patient (31^{I}).

III.- L'ELECTROENCEPHALOGRAMME

Il est modifié chez 26 malades : le plus souvent il s'agit d'un tracé anormalement lent.

Des paroxysmes sont notés chez 3 patients : (6 - 26 - 33 V), et chez 3 autres il existe un tracé de type épileptique (14 - 22 I - 29 II).

IV.- ETUDE MUSCULAIRE

L'électromyogramme n'a été étudié que dans 1 cas (34 I) et était normal.

La biopsie musculaire faite chez 2 sujets frère et soeur, a révélé à l'examen microscopique l'existence d'une atrophie neurogène de la fibre musculaire. (41).

IV.- LA GENETIQUE

I.- LE CARYOTYPE

Chaque fois qu'il a été fait, il s'est révélé normal. Cependant, il faut signaler 3 exceptions :

- Délétion d'un petit fragment d'un chromosome du groupe C (6);
- Grandeur anormale du chromosome 16 (27);
- Translocation d'un chromosome du groupe G sur un chromosome 13 - 15 (34).

L'absence de corrélation de ces trois résultats nous fait dire que le caryotype est normal dans le syndrome de RUBINSTEIN TAYBI.

II.- "LE SEXE CHROMATINIEN"

correspond toujours au sexe apparent de l'individu.

III.- LES DERMATOGLYPHES

Depuis la première analyse scientifique faite par GALTON en 1892, l'étude des dermatoglyphes prend un intérêt de plus en plus grand dans l'examen des enfants malformés.

Leurs anomalies dans le syndrome de RUBINSTEIN TAYBI sont signalées pour la première fois par ROBINSON (29) en 1966. Chez deux malades il note l'existence de figures anormales dans la région THENAR et le premier espace interdigital.

Ces anomalies furent retrouvées par GIROUX et MILLER (10) chez 16 sur 18 de leurs patients.

Ils signalent aussi l'existence de figures anormales de la région hypothénar.

Les nombreuses études faites depuis, confirment au moins en partie

ces résultats et apportent de nouveaux éléments (2 - 27).

Les dermatoglyphes ont été recueillis chez 65 patients atteints du syndrome de RUBINSTEIN TAYBI.

1°/- Les dermatoglyphes palmaires.

sont étudiés au niveau de la paume et des doigts.

A/- La paume :

L'analyse des dermatoglyphes palmaires comporte (43) :

- l'examen des plis de flexion,
- la localisation du triradius axial,
- la localisation des triradius sous-digitaux,
- la détermination de l'indice de transversalité,
- l'examen des figures des espaces palmaires.

1)- L'examen des plis de flexion

Un pli palmaire transverse uni ou bilatéral est signalé dans 14 cas, soit 21 % environ contre 1,12 % dans la population française (43).

2)- La localisation du triradius axial

C'est le point d'où divergent selon 3 directions les crêtes palmaires. Il est défini par sa position :

- en position t, la plus habituelle il est situé un peu au-dessous du dernier pli de flexion du poignet, à égale distance des bords radial et cubital de la main;

- en position t", le triradius est placé au voisinage immédiat des plis de flexion palmaire;

- en position t', son emplacement est intermédiaire aux deux précédents.

GIROUX et MILLER (10) chez 17 patients et BERG (2), chez 6 malades l'ont trouvé situé en moyenne en position t'.

Nous rapportons dans le tableau I les résultats obtenus à partir de la bibliographie (6 - 8 - 11 - 14 - 18 - 25 - 27 - 29 - 34 - 35) = 28 cas.

Il existe donc une plus forte proportion de triradius en position t" chez les sujets atteints du syndrome de RUBINSTEIN TAYBI.

3)- La localisation des triradius sous-digitaux.

Ils sont situés à la base de chacun des quatre derniers doigts, au-dessus du niveau des articulations métacarpo-phalangiennes. Ils sont nommés a, b, c, d. Des anomalies sont notées dans 4 cas, il s'agit :

- d'absence du triradius sous digital du 4ème doigt (c) (29) avec un triradius accessoire sur l'espace hypothénar (11),
  2 triradius accessoires des 2ème et 4ème espaces interdigitaux (6).

- d'un seul triradius interdigital (cd) entre le 4ème et 5ème doigts (18).

- d'un triradius accessoire (8)
  à gauche en d'
  à droite en d' et a'.

4)- La détermination de l'indice de transversalité.

A partir de chaque triradius sous-digital il est possible de dessiner deux rayons qui délimitent la racine du doigt correspondant et un autre rayon, dit ligne principale, de direction opposée, qu'on poursuivra jusqu'à l'encontre du bord libre de la paume.

Le point d'aboutissement de la ligne principale est défini arbitrairement par un chiffre. Les quatre lignes principales issues des triradius sous-digitaux a, b, c, d, sont dites A, B, C, D. Ceci aboutit à la définition d'un indice de transversalité.

Sur notre figure l'indice se calcule de la façon suivante : a3, b7, c9, D11 = 30. Chez le patient atteint du syndrome de RUBINSTEIN TAYBI cet indice étudié chez 10 d'entre eux (6 - 8 - 10 - 11 - 13 - 14 - 25 - 29) se révèle être supérieur à celui de la population française témoin (43).

5)- L'examen des figures des espaces palmaires.

Sur chaque espace palmaire (Eminence Thénar, Eminence hypothénar, espaces interdigitaux) peut se trouver une figure : arche, boucle, tourbillons ou figures complexes.

Chez l'individu normal :

- Sur l'éminence hypothénar tous les types de figures sont retrouvés avec une plus grande fréquence pour les boucles cubitales.

Exemple de tracé des triradius axial et sous digitaux et des lignes principales

- Sur l'éminence Thénar et le premier espace les figures sont essentiellement des boucles s'ouvrant vers le bord radial.

- Sur les espaces interdigitaux les formations à type de boucle sont appelées pelotes : P7, P9 et P11 suivant leur siège sur le 4ème, 3ème et 2ème espace interdigital, P11 étant la plus rare.

a) Les figures anormales de l'éminence Thénar et du 1er espace sont présentes dans 37 cas (2 - 4 - 10 - 11 - 19 - 22 - 23 - 27 - 29 - 35 -37).

- boucle (11 - 29 - 35)
- tourbillon (4 - 19 - 23 - 29)
- figures complexes (22).

La proportion 56,9 % est donc beaucoup plus élevée que dans la population normale.

b) Sur l'éminence hypothénar des anomalies sont notées dans 32 cas (2 - 10 - 11 - 13 - 14 - 18 - 22 - 27 - 29 - 37).

- boucle cubitale : 2 - 11 - 18 - 37 - 29
- boucle radiale : 13 - 14 - 29
- tourbillon : 13

Ces figures sont plus fréquentes (49,2 %) que dans la population normale.

c) On retrouve des figures au niveau des espaces interdigitaux chez 33 patients : 2 - 4 - 8 - 10 - 11 - 14 - 27 - 37

- 2ème espace P11 :(2 - 8 - 27) 7 cas
- 3ème espace P9 :(2 - 4 - 8 - 10 - 11 - 27 - 37) 32 cas
- 4ème espace P7 :(8 - 14) 2 cas.

Proportion importante par rapport à la population normale de pelote en 11.

B/- Les doigts :

A l'extrêmité distale des doigts les crêtes papillaires forment des motifs identiques à ceux rencontrés au niveau des espaces palmaires (boucles, tourbillons et arches).

- Chaque individu est caractérisé par le nombre total des crêtes qui est égal à la somme des crêtes des 10 doigts : en moyenne 144,98 chez l'homme, 127,23 chez la femme.

DERMATOGLYPHES PALMAIRES

		RUBINSTEIN TAYBI		POPULATION FRANCAISE TEMOIN	
		main D	main G	main D	main G (43)
Indice de transversalité		28,8 ± 1,4	28,1 ± 1,8	27,64 ± 0,27	25,99 ± 0,26
TRIRADIUS AXIAL	t	51,8	55,5	69,5	66
	t'	25,9	29,0	23	28
	t"	22,2	14,8	7,5	6
REGION HYPOTHENAR		49,2 %		34 %	
REGION THENAR		56,9 %		11,3 % (*)	
PLI PALMAIRE TRANSVERSE		21,5 %		1,12 %	
PELOTES	P7	?		47,2 %	
	P9	49,2 %		41,2 %	
	P11	10,7 %		2,85 %	

(*) (27) 1000 écoliers canadiens.

Les chiffres donnés dans la littérature sont variables donc peu concluants.

Pour certains le nombre est augmenté (6 - 14 - 27).

Pour BERG (2) il est diminué.

- Les figures digitales ont été étudiées chez 28 patients : 8 - 10 (1 cas) 13 - 14 - 18 - 27 (16 cas) 29 (2 cas) 31 (2 cas) - 34.

Les résultats sont regroupés dans le tableau II d'où il ressort que le pourcentage d'arches est plus élevé chez le sujet atteint du syndrome de RUBINSTEIN TAYBI au niveau du 1er, 4ème et surtout du 5ème doigt des deux mains.

2°/- Les dermatoglyphes plantaires.

Ils sont peu cités dans la littérature. PADFIED (27) cependant, les a relevés chez ses 16 patients.

Au niveau de l'aire hallucale (espace thénar et premier espace interdigital) il semble exister un plus fort pourcentage de boucle tibiale (cf. Tableau III).

IV.- CONCLUSION

L'étude des dermatoglyphes est un élément important dans le diagnostic du syndrome de RUBINSTEIN TAYBI.

On note en effet une grande fréquence de :

- . pli palmaire transverse,
- . triradius axial déplacé,
- . figures de la région Thénar,
- . pelotes en 11
- . indice de transversalité plus élevé.

Ces signes ont d'autant plus d'importance qu'on a pu démontrer l'absence de différence dermatoglyphique significative entre les sujets normaux et ceux atteints de retard mental idiopathique (1).

DISTRIBUTION DES FIGURES DIGITALES (en p. 100)

- 28 sujets atteints du syndrome de RUBINSTEIN TAYBI
- Témoin : 1000 sujets Français (43)

MAIN DROITE										
	ARCHES		BOUCLES CUBITALES		BOUCLES RADIALES		TOURBILLONS		FIGURES COMPOSEES	
DOIGT	R.T.	Témoin	R.T.	Témoin	R.T.	Témoin	R.T.	Témoin	R.T.	Témoin
I	7,1	4,1	57,1	55,1	3,5	0,2	28,5	29,7	3,5	10,9
II	17,8	19,7	42,8	27,7	14,2	17,9	25,0	31,4	0	3,3
III	17,8	10,6	64,2	69,5	3,5	1,9	14,2	16,2	0	1,8
IV	10,7	4,1	39,2	47,6	3,5	1,5	46,4	46,3	0	0,5
V	25,0	2,5	57,1	81,0	0	0,5	17,8	15,6	0	0,4
MAIN GAUCHE										
	ARCHES		BOUCLES CUBITALES		BOUCLES RADIALES		TOURBILLONS		FIGURES COMPOSEES	
DOIGT	R.T.	Témoin	R.T.	Témoin	R.T.	Témoin	R.T.	Témoin	R.T.	Témoin
I	7,1	5,8	75,0	58,9	0	0,6	14,2	21,3	3,5	13,4
II	17,8	19,1	42,8	33,2	14,2	16,2	21,4	27,3	3,5	4,2
III	10,7	13,9	50,0	66,2	14,2	1,6	25,0	15,9	0	2,4
IV	14,2	6,2	50,0	56,8	0	0,5	32,1	35,5	3,5	1,0
V	25,0	4,2	57,1	85,7	3,5	0,1	14,2	9,5	0	0,5

- TABLEAU II -

FIGURES DE L'AIRE HALLUCALE DU PIED

	PIED DROIT		PIED GAUCHE	
	RUBINSTEIN TAYBI (1)	TEMOIN (2)	RUBINSTEIN TAYBI	TEMOIN
TOURBILLON	18,7	30,2	12,5	31,1
BOUCLE DISTALE	50	50,7	75	46,2
BOUCLE TIBIALE	31,2	6,3	12,5	8,2

(1) - PADFIELD (27) - 16 cas

(2) - CUMMINS (44) (TAKEYA 1000 Soles chinoises).

TABLEAU III

CONCLUSION

Le diagnostic positif du syndrome de RUBINSTEIN TAYBI repose donc essentiellement sur l'examen clinique des malades à la recherche des 4 signes constants :

- Anomalies faciales et des extrêmités
- Retard statural et psycho-moteur.

Des atteintes viscérales peuvent être associées dont la plus fréquente est l'ectopie testiculaire chez le garçon.

La radiographie est un élément important de ce diagnostic, confirmant l'élargissement de la phalange distale du pouce et du gros orteil, et révélant à l'urographie intraveineuse et à l'encéphalographie gazeuse diverses malformations.

Enfin, l'étude des dermatoglyphes a montré l'existence d'anomalies.

Deux résultats négatifs sont à retenir :

. Le caryotype et les examens biologiques qui sont normaux.

L E D I A G N O S T I C D I F F E R E N T I E L

Le syndrome de RUBINSTEIN TAYBI peut être différencié d'un grand nombre d'encéphalopathies chroniques avec dysmorphie faciale et anomalies des extrémités.

I. - LA MALADIE DE CROUZON.

Bien qu'au premier abord, il semble difficile de confondre les deux maladies en raison des anomalies crânio-faciales très différentes, ce problème nous a été posé.

A - Résumé de l'observation.

L'enfant D. Dominique de sexe féminin est née le 8 mai 1962, de parents non consanguins, en bonne santé.

Il s'agit de la 4ème enfant d'une fratrie de 4 : la soeur aînée est une malentendante, la 2ème, un enfant dyslexique. Par ailleurs, ils présentent tous un niveau intellectuel médiocre à la limite d'une débilité mentale.

La grossesse a été normale, sans notion de maladies infectieuses, ni de prise de médicaments.

L'accouchement eut lieu à terme sans souffrance néonatale. L'enfant pesait 3,850 Kgs.

Dès la naissance, Dominique a été montrée au Professeur BEAUDOING, en raison d'anomalies crânio-faciales évoquant la dysostose de CROUZON.

Ne pouvant conclure de façon formelle, il demande à revoir l'enfant 6 mois plus tard.

Dominique a fait 6 séjours au pavillon E (Pr. BEAUDOING) :

- du I6.II.62 au 23.II.62
- du 28. 2.63 au 20. 3.63
- du 7.II.63 au I8.II.63
- du I5. I.64 au 23. I.64
- du 23. 6.67 au I2. 8.67
- du 3. 7.68 au 24. 7.68.

1) L'examen clinique :

a - Les anomalies crânio-faciales

A son entrée à l'âge de 6 mois, on note un tableau de crâniosynostose avec déformation du crâne en chapeau de clown : (cf. Photo) , bosse médiane poursuivie en arrière par une saillie médiane sagittale et un vallonnement au niveau de la fontanelle antérieure qui est fermée.

Le crâne est surtout développé dans le sens antéro-postérieur Le périmètre crânien est de 42 cm soit à -1déviation standard.

Ces anomalies crâniennes s'accompagnent d'un certain degré d'hypoplasie du maxillaire supérieur avec une columelle très brève.

Le nez saille en pomme de terre, la pointe est arrondie et la racine empâtée.

Les oreilles ont un grand pavillon et sont implantées bas.

Les anomalies oculaires sont caractéristiques : hypertélorisme (3,5 cm) avec une exophtalmie déjà importante et un strabisme divergent.

Cette enfant a subi le 23.II.62, une crânioplastie à LYON par le Dr. DE ROUGEMONT.

A 1'âge de 6 ans, la dysmorphie évoque toujours la maladie de CROUZON :

- microcéphalie : périmètre crânien de 48 cm, dont P.C d'une enfant de I5 mois.
- saillie frontale médiane
- les sutures créées par la crâniostomie sont libres.

- L'exophtalmie bilatérale est très importante et a nécessité deux blepharorraphies, droite et gauche, en raison d'ulcère de la cornée.

- Strabisme divergent.

- Nez épaté de boxeur dont la racine est très élargie.

- Légère hypoplasie du maxillaire supérieur avec columelle très brève et lèvre supérieure éversée.

- Les dents sont en mauvais état.

- Les oreilles implantées bas ont un grand pavillon et ont un conduit auditif externe très étroit. L'enfant est sourde.

A 11 ans, les anomalies crânio-faciales sont identiques. Le périmètre crânien est de 5I,5 cm soit celui d'une enfant de 7 ans.

b - Les anomalies des extrêmités.

A 1'âge de 6 mois, on note des mains carrées, aux extrémités trapues.

A 11 ans, Dominique a les phalanges distales des doigts et des orteils légèrement élargies avec une subluxation en dedans de la 2ème phalange des gros orteils.

c - L'examen staturo-pondéral.

La taille :	à 6 mois	64 cm	normale
	à 9 mois	66 cm	- 1 D.S.
	à 18 mois	78 cm	normale
	à 5 ans	104 cm	(N = 106,8 $\pm$ 4,0)
	à 11 ans	134 cm	- 1 D.S
Le poids :	à 6 mois	6 300 g	- 1 D.S
	à 9 mois	6 600 g	- 2 D.S
	à 18 mois	8 200 g	- 2 D.S
	à 5 ans	13,450 Kgs	- 2 D.S
	à 11 ans	21,500 Kgs	- 2 D.S

Donc, il existe surtout un retard pondéral.

d - L'examen psycho-moteur

A 10 mois, Dominique a un développement psycho-moteur d'une enfant de 5 - 6 mois, mais il existe un double handicap sensoriel : auditif et visuel.

Elle ne s'assied qu'à 15 mois et ne marche qu'à 33 mois, mais ne parle pas.

A 5 ans, son Q.D se situe autour de 20 au BRUNET-LEZINE. Il s'agit donc d'une grande encéphalopathe.

2) Les examens complémentaires :

a - La biologie

Les seuls examens pratiqués : hémogramme, chimie-bactério urinaire sont normaux.

b - La radiologie

âge osseux environ 5 ans à 5 ans d'âge réel.

- Les radiographies du crâne :

- Le 16.5.62 : visualisation des sutures fronto-pariétales et fronto-occipitales, cette dernière apparaissant plus large.

Par contre, mauvaise visualisation de la suture sagittale avec condensation osseuse sur la ligne médiane à mi-distance entre le bregma et le lambda.

La formule de Retzius : $\frac{\text{largeur maximale interne} \times 100}{\text{longueur maximale interne}}$

nous donne un chiffre à 67, donc dolichocéphalie importante.

L'indice vertical auriculo-bregmatique est égal à 61, donc à la limite de la normale avec tendance à l'oxycéphalie.

- Le 16.11.62 : il existe une condensation importante de la voûte avec empreintes digitiformes et vallonnement de la table interne ;

la suture sagittale a complètement disparu.

D'autre part, on note une hyperostose frontale et une forte obliquité du toit des orbites avec diminution de la profondeur apparente des cavités orbitaires.

Il y a toujours dolichocéphalie avec tendance à l'oxycéphalie.

- Les radiographies des extrêmités :

- Au niveau des mains : il n'existe pas d'élargissement osseux des phalanges distales des doigts, ni du pouce.

- Au niveau des pieds : le gros orteil est élargi. On note une luxation interne de la première phalange qui a une forme triangulaire avec une surface articulaire oblique par rapport à la surface articulaire de la phalange distale.

c - L'examen ophtalmologique

A 6 mois : exophtalmie bilatérale avec divergence; au fond d'oeil : flou, papillaire bilatéral prédominant à gauche et sur le bord nasal. Glaucome congénital ?

A 10 mois : exophtalmie avec divergence mais effort de fusion.
Tonus oculaire juxta-normal.
Il n'existe pas de glaucome.
Fond d'oeil normal.

A 5 ans : Ulcère de la cornée gauche ⟹ blepharorraphie

A 6 ans : Ulcère de la cornée droite ⟹ blepharorraphie
Fond d'oeil normal.

d - L'examen O.R.L.

A sa première hospitalisation, l'on fut frappé par une réduction importante du conduit auditif externe. Il n'existait qu'un petit pertuis et l'enfant ne semblait pas percevoir les bruits.

L'examen O.R.L. du 22.II.62 le confirmait : imperforation totale des deux conduits auditifs.

Par ailleurs, pas d'imperforation choanale, voûte palatine non ogivale.

e - L'électroencéphalogramme :

Il a toujours été normal ou juxta-normal.

f - Le caryotype est normal.

B - Discussion.

Nous avons tenu à exposer le cas de Dominique dans notre diagnostic différentiel car elle a été publiée comme "syndrome de Rubinstein Taybi" par SELLEM C., SALLE B., et MONNET P. (36).

Les anomalies crânio-faciales qu'elle présente évoquent une dysostose de CROUZON :

- La microéphalie,
- la bosse à la partie supérieure et médiane du frontal se prolongeant d'avant en arrière, en une crête médiane antéro-postérieure.
- L'exophtalmie qui est souvent accompagnée d'une paralysie oculomotrice, ce qui est le cas chez notre malade,
- L'hypertélorisme,
- le nez empâté,
- L'hypoplasie du maxillaire supérieur avec columelle très brève et lèvre supérieure évensée, et surtout les radiographies du crâne objectivant la bosse frontale et les nombreuses empreintes digitiformes.

Les lésions auditives sont considérées comme fréquentes dans la maladie de CROUZON pouvant réaliser au maximum une imperforation complète du conduit avec absence du tympan (42).

On ne note pas :

- l'obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales,
- le nez aquilin,
- le palais ogival,

En faveur du syndrome de Rubinstein Taybi nous retrouvons :

- Le retard psycho-moteur : il a été parfois signalé dans la maladie de CROUZON (42).

- Les anomalies des extrêmités, surtout les gros orteils déviés en dedans ; mais elles ont également été décrites (39) :

. syndactylie totales ou partielles,
. un gros pouce (LARMANDE),
. une brachydactylie (SAETHRE),
. une briéveté des pouces (Cas 3 de HUTCHINSON).

Nous pensons donc que la présence de gros pouces et gros orteils ne suffit pas pour porter le diagnostic de syndrome de RUBINSTEIN TAYBI ; les anomalies faciales, le retard statural doivent y être associés.

C'est la raison pour laquelle nous n'avons pas non plus retenu dans notre diagnostic positif, le cas 2 de SALMON (35), qui présente sous le titre de syndrome de RUBINSTEIN TAYBI, un enfant porteur d'une dysostose de CROUZON avec gros pouces et gros orteils.

II. - AUTRES MALADIES ASSOCIANT DES MALFORMATIONS DU SQUELETTE CRANIO-FACIAL, ET DES EXTREMITES.

A - Le syndrome de FRANCESCHETTI-ZWALHEN-KLEIN ou dysostose mandibulo faciale, qui comprend :

1) Une dysmorphie faciale :

- Hypoplasie du malaire et du maxillaire inférieur,
- Macrostomie,
- Palais ogival et malformations dentaires,
- Obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales,
- Nez grec,
- Implantation anormale des cheveux,
- Microtie, atrésie ou dysplasie du conduit auditif externe.

2) Les malformations des extrêmités ne sont pas constantes :

- Syndactylie
- Arachno-dactylie, clinodactylie.

Si certaines anomalies faciales se rapprochent de celles du syndrome de RUBINSTEIN TAYBI, l'hypoplasie du malaire et du maxillaire inférieur et les anomalies des extrêmités peu fréquentes permettent de les différencier.

B - La dyscéphalie mandibulo-oculo-faciale de WAARDENBURG

ou syndrome de HALLERMAN STREIFF François où l'on note :

- Un nanisme harmonieux et proportionnel,
- Une dyscéphalie : brachycéphalie ou trigonocéphalie avec au niveau de la face un nez étroit, pointu en bec de perroquet.
- Un palais ogival,
- Des dents absentes ou mal implantées,
- Sur le plan oculaire, cataracte bilatérale ou non, microphtalmie bilatérale moins constante,
- Une hypotrychose
- Une atrophie cutanée

qui n'existent pas dans le syndrome de RUBINSTEIN TAYBI,

et les anomalies des extrêmités sont très rares dans le syndrome de FRANCOIS.

C - Le Typus AMSTELODAMENTIS ou syndrome de CORNELIA DE LANGE qui regroupe :

- Un nanisme avec arriération mentale,
- Une dysmorphie faciale :
  - . Brachycéphalie,
  - . Oreilles implantées bas,
  - . Rétrognatisme,
  - . mais, le nez est aplati à sa base, les cils et les sourcils hypertrophiés, et il n'existe pas d'obliquité antimongoloïde des fentes.
- Les anomalies des extrêmités ne rappelle pas le syndrome de RUBINSTEIN TAYBI :
  - . pouces bas implantés,
  - . Syndactylie des orteils.

D - La dysostose cleïdo-crânienne de PIERRE MARIE et SAINTON :

- La dysmorphie faciale rappelle peu le syndrome de RUBINSTEIN TAYBI en raison d'un crâne très volumineux avec absence de calcification des sutures et retard considérable de fermeture de la fontanelle.

- Les anomalies des extrêmités ressemblent à celles de notre syndrome,élargissement des dernières phalanges des doigts et orteils, mais ici il existe une aplasie totale ou partielle des clavicules.

E - Le syndrome d'APERT comprend :

- Un retard mental,
- Des anomalies faciales :
  - . fentes à obliquité anti-mongoloïde,
  - . hypertélorisme, exophtalmie,
  - . palais ogival,
  - . racine du nez enfoncé.

Mais il existe des malformations crâniennes (développement du crâne en hauteur du fait de la fermeture précoce de la suture coronale), et les anomalies des extrêmités sont essentiellement une syndactylie laissant le plus souvent le pouce libre qui est alors volumineux et élargi en spatule.

F - L'hypertélorisme, maladie de GREIG,associe :

- Un retard mental et staturo-pondéral,
- Une cryptorchidie chez le garçon,
- Une dysmorphie crânio-faciale :
  - . brachycéphalie avec
  - . hypertélorisme,
  - . Inclinaison anti-mongoloïde des fentes non constantes,
  - . front étroit et bas avec parfois 2 bosses frontales,
  - . nez élargi et aplati,
  - . troubles de l'articulé dentaire,
- Des malformations des extrêmités : hypertrophie du pouce et du gros orteil.

Cependant, la morphologie du front et surtout l'exagération de la longueur et de la largeur des petites ailes du sphénoïde sur les radiographies permettent de le différencier du syndrome de RUBINSTEIN TAYBI.

CONCLUSION

Le diagnostic différentiel pose peu de problèmes car si l'on retrouve dans plusieurs maladies des anomalies rappelant celles du syndrome de RUBINSTEIN TAYBI, aucune ne les regroupe toutes.

Etant donné que le diagnostic du syndrome des pouces et orteils larges avec anomalies faciales repose essentiellement sur l'observation clinique de ces anomalies, il faut être très rigoureux dans leur appréciation.

L ' E T I O L O G I E

A l'heure actuelle elle est encore inconnue.

Nous savons déjà que ce syndrome malformatif avec encéphalopathie et atteintes viscérales diverses n'est pas dû à une aberration chromosomique puisque le caryotype est normal.

D'autre part, l'âge des parents à la naissance des enfants apparaît négligeable comme facteur favorisant. L'amplitude varie chez la mère de 18 à 41 ans, chez le père de 22 à 44 ans (3 - 27). L'âge moyen maternel est de 27 ans, ce qui correspond à l'âge moyen maternel des françaises.

Deux questions restent à poser :

- Est-ce une maladie congénitale ou héréditaire?

I.- UNE MALADIE CONGENITALE.

En fait, peu d'éléments viennent étayer l'hypothèse d'une embryopathie :

- Un ontact rubéoleux au cours du premier trimestre de la vie intra-utérine n'est signalé que dans 3 observations : (16^{IV} - 30 - 33^{V}), soit 3,4 % des cas.

- Un traitement de la mère en cours de grossesse a été rarement rapporté (radiothérapie (17)).

II.- UNE MALADIE HEREDITAIRE.

due à l'action des gènes portés par les chromosomes.

A/- L'hérédité dominante,

semble peu plausible étant donné qu'elle atteint les générations successives : donc un des ascendants direct du malade est toujours malade, ce qui n'a jamais été décrit.

Seuls, RUBINSTEIN et TAYBI (33) signalent dans leur 4ème observation la présence de gros pouces chez le père.

B/- L'hérédité récessive,

dans laquelle

. les deux parents du sujet malade sont hétérozygotes,

. la descendance du malade est habituellement saine, mais tous portent le gêne.

De ce fait, le sujet atteint sera isolé dans sa famille (fratries peu nombreuses), ou l'on observera une répartition horizontale (fratries nombreuses).

Or, dans la littérature on retrouve quelques éléments en faveur d'une telle hypothèse :

- JONHSON (16) et KALOUSTIAN (41) rapportent l'existence de deux cas dans la même fratrie.

- HAYEM (11) décrit chez la soeur de son propositus un tableau associant une microcéphalie, un hypertélorisme, un retard psycho-moteur et un aspect radiologique anormal des 2èmes phalanges des pouces et des gros orteils.

- Le frère aîné du 4ème cas de LEVY (22) serait probablement porteur du même syndrome.

D'autres caractères familiaux doivent être soulignés :

- Retard mental chez un frère et une soeur (13).

- Gros pouces chez un grand-père, un oncle, ou une tante du malade : (16^{V} - $33^{II - IV}$).

Enfin, l'on sait que la consanguinité, en amenant une augmentation de la fréquence des homozygotes, a un rôle inducteur très important sur l'apparition de la maladie.

Une consanguinité au 2ème degré a été décrite dans deux cas (14 - 41) et dans le 2ème cas, 2 enfants de la même fratrie sont atteints. Dans un cas (37), le degré n'est pas précisé (la consanguinité n'a été signalée comme absente que dans 43 observations).

De plus un des cas de PADFIELD (27) provient d'un inceste entre un père et sa fille.

C/- L'hérédité liée au sexe :

Les critères sont ceux de la récessivité autosomique mais une différence fondamentale existe : les mâles sont frappés de façon exclusive ou presque.

Il ne peut donc s'agir d'une telle hérédité car les 88 cas se répartissent en 52 filles et 36 garçons.

III.- CONCLUSION.

Nous ne pouvons conclure de façon formelle quant à l'étiologie de ce syndrome. Cependant, plusieurs arguments semblent être en faveur d'une maladie héréditaire se transmettant selon le mode récessif autosomique.

C O N C L U S I O N S

Le syndrome de RUBINSTEIN TAYBI constitue donc une entité bien définie par des caractères qui lui sont propres :

- Anomalies crânio-faciale comprenant surtout :
  - Une microcéphalie,
  - Une obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales,
  - Un nez aquilin,
- Anomalies des pouces et des gros orteils élargis en spatule.
- Retard staturo-pondéral.
- Retard psycho-moteur.

Il s'agit donc d'un nanisme dysmorphique avec encéphalopathie.

Du fait que la reconnaissance de ce syndrome n'est que morphologique, il faut une grande vigueur dans l'appréciation des éléments du diagnostic.

En effet, le caryotype est normal, et les dermatoglyphes restent les seuls éléments valables, mais leur constance n'est pas absolue.

Le diagnostic différentiel pose tout de même peu de problèmes, car l'examen des doigts et des orteils permet de différencier ce syndrome des autres encéphalopathies chroniques avec dysmorphie faciale.

Quant à l'étiologie, elle est encore inconnue, Bien que comme nous l'avons vu, plusieurs hypothèses aient été soulevées, aucun ne peut être retenu avec certitude.

Cependant, il pourrait s'agir d'une maladie héréditaire se transmettant selon le mode récessif autosomique.

VU et PERMIS D'IMPRIMER
GRENOBLE, le 24.1.1973
LE DOYEN DE LA FACULTE
DE MEDECINE

VU, le Président de
Thèse

B I B L I O G R A P H I E

1.- ALTER M., BRUHL H.H.
Dermatoglyphics in idiopathic ment al retardation.
Amer. J. Dis. Child., 1967, 113, 702.

2.- BERG J.M., SMITH G.F., RIDLER M.A.C., DUTTON G., GREEN E.A., RICHARDS B.W.
On the association of broad thumbs and first toes with ather physical pecularities and mental retardation.
J. Ment. Defic. Res., 1966, 10, 204.

3.- COFFIN G.S.
Brachydactyly, peculiar facies and mental retardation.
Amer. J. Dis. Child., 1964, 108, 351.

4.- COIGNET J., AUBRESPY P., PASSERON Ph., SITRUK S.
Le syndrome de Rubinstein-Taybi.
Arch. Franç. Pédiat., 1969, 26, 815.

5.- CRUA G.
Su di un caso di osteocondropatia embrionaria a tipo Rubinstein-Taybi.
Minerva. Ped., 1967, 19, 107.

6.- DAVISON B.C.C., ELLIS H.L., KUZEMKO J.A., ROBRETS D.F.
Mental retardation with facial abnormalities, broad thumbs and toes and unusual dermatoglyphics.
Develop. Med. Child. Neurol., 1967, 9, 588.

7.- FREZAL J., GABILAN J.C., DOMMERGUES J.P., GROUCHY J. de, ROYAR P.
Syndrome de Rubinstein-Taybi.
Arch. Franç. Pédiat., 1968, 25, 116.

8.- GAUDIER B., LEFEBVRE G., WALBAUM R., NUYTS J.P.
Le syndrome de Rubinstein-Taybi.
Lille Med., 1968, 4, 441.

9.- GERBEAUX J., PARIENTE J., COSTIL J.
Un cas de syndrome de Rubinstein-Taybi chez un enfant de 5 mois.
Arch. Franç. Pédiat., 1968, 25, 465.

10.- GIROUX J., MILLER J.R.
Dermatoglyphics of the broad thumb and great toe syndrome.
Amer. J. Dis. Child., 1967, 113, 207.

11.- HAYEM F., BOISSE J., RETHORE M.O., LABRUNE M., HAMBOURG M., MOZZICONACCI P
Le syndrome de Rubinstein-Taybi. Discussion des formes incomplètes et familiales.
Pédiatrie, 1970, 25, 89.

12.- JAMMET H.L.
Un cas de syndrome de Rubinstein-Taiby.
Presse Med., 1967, 75, 359.

13.- JANCAR J.
Rubinstein-Taybi's syndrome.
J. Ment. Defic. Res., 1965, 9, 265.

14.- JELIU G., SAINT-ROME G.
Le syndrome de Rubinstein-Taybi. A propos d'une observation.
Union Med. Canada, 1967, 96, 22.

15.- JOB J.C., ROSSIER A., GRANDPREY J. de
Etude sur les nanismes constitutionnels. II. Le syndrome de Rubinstein-Taybi.
Ann. Pédiat., 1964, II, 646.

16.- JOHNSON C.F.,
Broad thumbs and broad great toes with facial abnormalities and mental retardation.
J. Pédiat., 1966, 68, 942.

17.- KUSHNICK T.
Brachydactyly, facial abnormalities and mental retardation.
Amer. J. Dis. Child., 1966, III, 96.

18.- LAHLOU B., CARRIER C.
Ménométrorragies et bifidité utérine dans un cas de syndrome du pouce en spatule.
Revue Intern. Pédiat., 1971, 14, 5.

19.- LAMY M., JAMMET M.L., AJJAN N., ALIBERT L., BOULESTTEIX J.
Le syndrome de Rubinstein-Taybi.
Arch. Franç. Pédiat., 1967, 24, 472.

20.- LATUFF H., YAMIN G., QUINTERO L.D.
Alterciones de los dedos de manos y pies, anomalias faciales y retardo mental. (Syndrome de Rubinstein).

21.- LEFEBVRE G., NUYTS J.P.
Le syndrome de Rubinstein-Taiby.
Med. Infant., 1968, 75, 399.

22.- LEVY-LEBLONDE E., D'OELSNITZ M., VAILLANT J.M., MAROTEAUX P.
Le syndrome de Rubinstein et Taybi. A propos de 4 observations.
Arch. Franç. Pédiat., 1969, 26, 523.

23.- LORRAIN Cl.
Le syndrome de Rubinstein-Taybi.
Thèse PARIS, 1967, n° 1096.

24.- Mc ARTHUR R.G.
Rubinstein-Taiby syndrome : broad thumbs and great toes, facial abnormalities and mental retardation. A presentation of three cases.
Canad. Med. Ass. J., 1967, 96, 462.

25.- MAILLARD E., DUBOIS B., WALBAUM R.
Une observation de syndrome de Rubinstein-Taybi.
Lille Méd., 1971, 16, 204.

26.- MARTIN C., BEAUVIEUX Y.J., BILDSTEIN G., CARRARD M.
Syndrome de Rubinstein-Taybi.
Arch. Franç. Pédiat., 1968, 25, 480.

27.- PADFIELD C.J., PARTINGTON M.W., SIMPSON N.E.
The Rubinstein-Taybi syndrome.
Arch. Dis. Child., 1968, 43, 94.

28.- PRINCIPI N.
Su un caso di sindrome di Rubinstein e Taybi.
Minerva Ped., 1966, 20, 1037.

29.- ROBINSON G.C., MILLER J.R., COOK E.G., TISCHLER B.
Broad thumbs and toes and mental retardation.
Amer. J. Dis. Child., 1966, III, 287.

30.- ROHLFING B., LEWIS K., SINGLETON E.B.
Rubinstein-Taybi syndrome. Report of an unusual case.
Amer. J. Dis. Child., 1971, 121, 71.

31.- ROY F.H., SUMMIT R.L., HIATT R.L., HUGHES J.G.
Ocular manifestations of the Rubinstein-Taybi syndrome.
Arch. Ophth., 1968, 79, 272.

32.- RUBINSTEIN J.H.
Proc. Int., Copenhagen. Congrès "On the scientific study of mental retardation".
1964, 2, 812.

33.- RUBINSTEIN J.H., TAYBI H.
Broad thumbs and toes and facial abnormalities. A possible mental retardation syndrome.
Amer. J. Dis. Child., 1963, 105, 588.

34.- SACREZ R., LEVY M., GEISERT J., JUIF J., FISCHER D., SAUVAGE P., WALTER P. LALHOU B.
Réflexions concernant le syndrome de Rubinstein-Taybi ; à propos de 3 nouvelles observations.
La Revue de Pédiatrie, 1972, 8, 461.

35.- SALMON M.A.
The Rubinstein-Taybi syndrome : a report of two cases.
Arch. Dis. Child., 1968, 43, 102.

36.- SELLEM C., SALLE B., MONNET P.
Syndrome de Rubinstein-Taybi. A propos d'une nouvelle observation.
Pédiatrie, 25, 81, Fév. 1970.

37.- STEINSCHNEIDER R., LEYNE M., HUTTNER Th., LEPERCQ G.
Le syndrome de Rubinstein-Taybi. A propos d'une observation.
Le Pédiatre, 1971, 7, 36, 321.

38.- TAYBI H., RUBINSTEIN J.H.
Broad thumbs and toes, and unusual facial features; a probable mental retardation syndrome.
Amer. J. Roentgenol., 1965, 93, 362.

39.- TRIDON P., et THIRIET M.
Malformations associées de la tête et des entrêmités.
Masson édit., Paris 1966.

40.- VERGER P., GUILLARD J.M., SANDLER B., DUCROS E.
Syndrome de Rubinstein-Taybi et lithiase rénale.
Rev. Pediat., 1967, 3, 233.

41.- Der KALOUSTIAN V.M., AFIFI A.K.
The Rubinstein-Taybi syndrome.
Amer. J. Dis. Child., 1972, 124, 897.

42.- LUTIER F.
Le cadre élargi de la maladie de CROUZON.
Presse Méd., 1965, 73, 1403.

43.- LAFOURCADE J., RETHORE M.O.
Les dermatoglyphes.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, 1967, Flammarion Edit.

44.- CUMMINS H., MIDLO C.
Finger prints, Palms and Soles. An introduction to Dermatoglyphics.
DOVER Edit., 1961.

TABLE DES MATIERES

	Pages
HISTORIQUE.	1
OBSERVATIONS PERSONNELLES.	2
DIAGNOSTIC POSITIF.	15
I. Le tableau clinique.	17
II. La radiologie.	27
III. Les autres examens complémentaires.	32
IV. La génétique.	34
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.	44
ETIOLOGIE.	54
CONCLUSIONS.	57
BIBLIOGRAPHIE.	58

TABLEAUX

Anomalies crânio-faciales.	19
Autres signes majeurs.	22
Malformations et anomalies associées.	26
Anomalies radiologiques.	31
Dermatoglyphes palmaires.	39
Figures digitales.	41
Figures de l'aire hallucale du pied.	42

- S E R M E N T D' H I P P O C R A T E -

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.